






**NOVEL DIHYDROPYRIDINE COMPOUND AND ANTITHROMBOTIC,
ANTIHYPERTENSIVE****Publication number:** JP58167569**Publication date:** 1983-10-03**Inventor:** SAIMON FUREIZAA KIYANBERU; PIITAA EDOWAADO
KUROSU; JIYON KENDORITSUKU SUTATSUBUSU**Applicant:** PFIZER**Classification:****- international:** **A61K31/4427; A61K31/455; A61P9/06; A61P9/12;
C07C67/00; C07C213/00; C07C241/00; C07C247/04;
C07D209/48; C07D211/90; C07D401/04; C07D401/12;
A61K31/4427; A61K31/455; A61P9/00; C07C67/00;
C07C213/00; C07C241/00; C07C247/00; C07D209/00;
C07D211/00; C07D401/00; (IPC1-7): A61K31/455;
C07C93/04; C07D209/48; C07D211/90; C07D401/12****- european:** C07C117/00B; C07D209/48D5A2; C07D211/90;
C07D401/12**Application number:** JP19830040534 19830311**Priority number(s):** GB19820007180 19820311**Also published as:** EP0089167 (A2)
 US4572909 (A1)
 SU1238730 (A3)
 FI830789 (A)
 ES8505201 (A)

more >>

Report a data error here

Abstract not available for JP58167569

Abstract of corresponding document: **US4572909**

A dihydropyridine compound of the formula or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof, wherein Y is -(CH₂)₂-, -(CH₂)₃-, -CH₂CH(CH₃)- or -CH₂C(CH₃)₂-; R is aryl or heteroaryl; R₁ and R₂ are each independently C₁-C₄ alkyl or 2-methoxyethyl; and R₃ is hydrogen, C₁-C₄ alkyl, 2-(C₁-C₄ alkoxy) ethyl, cyclopropylmethyl, benzyl, or -(CH₂)_mCOR₄ where m is 1, 2 or 3 and R₄ is hydroxy, C₁-C₄ alkoxy or -NR₅R₆ where R₅ and R₆ are each independently hydrogen or C₁-C₄ alkyl can be employed for treating or preventing a heart condition or hypertension.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

⑩ 日本国特許庁 (JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭58—167569

⑬ Int. Cl.³
C 07 D 211/90
A 61 K 31/455
C 07 C 93/04
// C 07 D 209/48
401/12
識別記号
A B Q
A B U
庁内整理番号
7138—4C
6675—4C
6675—4C
6956—4H
6807—4C
8214—4C

⑭ 公開 昭和58年(1983)10月3日

発明の数 2
審査請求 未請求

(全 19 頁)

⑮ 新規ジヒドロピリジン化合物とそれからなる
抗阻血、抗高圧剤

⑯ 特 願 昭58—40534

⑰ 出 願 昭58(1983)3月11日

優先権主張 ⑱ 1982年3月11日 ⑲ イギリス
(GB) ⑳ 8207180

㉑ 発 明 者 サイモン・フレイザー・キャン
ベル
イギリス国ケント州デイル・
キングスダウン・アツパー・ス

トリート・グレイ・フライアー
ズ (番地なし)

㉒ 発 明 者 ピーター・エドワード・クロス
イギリス国ケント州カンタベリ
ー・チェリー・アベニュー21

㉓ 出 願 人 フアイザー・コーポレーション
パナマ国コロソ・アベニダ・サ
ンタ・イザベル・カレ15 1/2

㉔ 代 理 人 弁理士 湯浅恭三 外4名
最終頁に続く

明 細 書

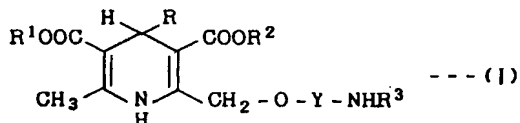
1. [発 明 の 名 称]

新規ジヒドロピリジン化合物とそれからなる
抗阻血、抗高圧剤

2. [特 許 請 求 の 範 囲]

第 1 項

次式で示されるジヒドロピリジン化合物とそ
の薬学的に許容される鹽付加塩



(Y は $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-CH_2CH(CH_3)-$ 又
は $-CH_2C(CH_3)_2-$ であり；

R はアリールかヘテロアリールであり；

R¹ と R² は各々相互依存なく C₁~₄ アルキルか
2-メトキシエチルであり；

R³ は H、C₁~₄ アルキル、2-(C₁~₄ アル
コキシ)エチル、

シクロプロピルメチル、ベンジル又は $-(CH_2)_m$
COR⁴ (m は 1、2 又は 3 である) であり；

R⁴ はヒドロキシ、C₁~₄ アルコキシ又は
-NR⁵R⁶ (R⁵ と R⁶ は各々相互依存なく H か
C₁~₄ アルキルである) である)

第 2 項

(a) 該アリール基が、ニトロ、ハロゲン、
C₁~₄ アルキル、C₁~₄ アルコキシ、ヒドロキ
シ、トリフルオロメチル、シアノから選択され
る 1 又は 2 個の置換基で置換されていてもよい
フェニル基であり、

(b) 該ヘテロアリール基がベンゾフラニル；
ベンゾチエニル；メチルカシアノで一置換され
ていてもよいピリジル；キノリル；ベンゾキサ
ゾリル；ベンチアゾリル；フリル；ピリミジニ
ル；チアゾリル；2,1,3-ベンゾキサジアゾー
ル-4-イル；2,1,3-ベンゾチアジアゾール
-4-イル；又はハロゲンか C₁~₄ アルキルで
一置換されていてもよいチエニルである。特許
請求の範囲第 1 項記載の化合物。

第3項

R がフェニル、2-クロロフェニル、2-フルオロフェニル、2-メトキシフェニル、3-クロロフェニル、2-クロロ-3-ヒドロキシフェニル、2-クロロ-6-フルオロフェニル又は2,5-ジクロロフェニルである。

特許請求の範囲第1又は2項記載の化合物。

第4項

Y が $-(CH_2)_2-$ か $-CH_2CH(CH_3)-$ である。特許請求の範囲第1～5項のいずれかの項に記載の化合物。

第5項

R^3 が H、 CH_3 、ベンジル、2-メトキシエチル、 $-CH_2COOCH_3$ 、 $-CH_2COOC_2H_5$ 、 $-CH_2CONH_2$ 、 $-CH_2CONHCH_3$ 又は $-CH_2COOH$ である。特許請求の範囲第1～4項のいずれかの項に記載の化合物。

第6項

R^3 が H か CH_3 である。特許請求の範囲第5項記載の化合物。

R^1 と R^2 は各々相互依存なく $C_{1\sim4}$ アルキルか2-メトキシエチルであり；

R^3 は H、 $C_{1\sim4}$ アルキル、2-($C_{1\sim4}$ アルコキシ)エチル、シクロプロピルメチル、ベンジル又は $-(CH_2)_mCOR^4$ (m は 1、2 又は 3 であ

第7項

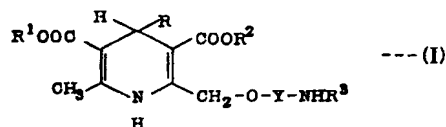
R が 2-クロロフェニル、 R^1 が OH_3 、 R^2 が C_2H_5 、Y が $-(CH_2)_2-$ 、 R^3 が H か OH_3 である。特許請求の範囲第1項記載の化合物。

第8項

マレイン酸付加塩の形をしている。特許請求の範囲第1～7項のいずれかの項に記載の化合物。

第9項

次式で示されるジヒドロピリジン化合物及び／又はその薬学的に許容される酸付加塩からなる抗阻血、抗高圧剤。



(Y は $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-CH_2OH(CH_3)-$ 又は $-CH_2O(CH_3)_2-$ であり；

R はアリールかヘテロアリールであり；

る)であり；

R^4 はヒドロキシ、 $C_{1\sim4}$ アルコキシ又は $-NR^5R^6$ (R^5 と R^6 は各々相互依存なく H か $C_{1\sim4}$ アルキルである)である)

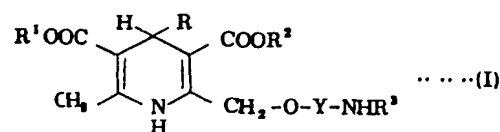
3. [発明の詳細な説明]

本発明は特定ジヒドロピリジン化合物、特に抗阻血、抗高圧剤としての用途を持つ、2位に塩基性アミノ基を有す特定1,4-ジヒドロピリジンに関する。

本発明の化合物は細胞内へのCaの移動を減らし、従つて、阻血条件での細胞内Ca蓄積に原因すると考えられている心筋こうそくを遅延ないし防止できる。阻血中の過剰のCa流入は阻血心筋を危うくする多数の追加の悪影響を及ぼすことがある。例えば、ATP産生における酸素使用の効率の低下、ミトコンドリアの脂肪酸酸化の活性化、そして恐らくは細胞壊死の促進である。従つて、本化合物は狭心症、心臓不整脈、心臓発作、心臓肥大等の様々な心臓状態の治療、予防に役立つ。導管組織細胞のCa流入を阻止できるので導管拡張活

性も有し、又、抗高圧剤として、又冠状血管収縮の治療に役立つ。

本発明により次式の新規1,4-ジヒドロピリジン誘導体とその薬学的に許容される酸付加塩が提供される。



(Yは $-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_3-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}$

$(\text{CH}_3)-$ 又は $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ であり；

Rはアリールかヘテロアリールであり；

R¹とR²は各々相互依存なくC₁~₄アルキルか2-メトキシエチルであり；

R³はH、C₁~₄アルキル、2-(C₁~₄アルコキシ)エチル、シクロプロピルメチル、ベンジル又は $-(\text{CH}_2)_m\text{COR}^4$ (mは1、2又は3である)であり；

R⁴はヒドロキシ、C₁~₄アルコキシ又は $-\text{NR}^5\text{R}^6$ (R⁵とR⁶は各々相互依存なくHかC₁~₄アルキルである)である

な塩の分別結晶、遊離塩基のクロマトグラフィーで分離できる。本発明には分離された対やその混合物、ラセミ混合物、分離されたd-又はl-の光学性異性体が含まれる。

式(I)の化合物の薬学的に許容される酸付加塩は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、酸性リン酸、酢酸、マレイン酸、フマル酸、乳酸、酒石酸、クエン酸、グルコン酸の塩等の、薬学的に許容されるアニオンを含む非毒性酸付加塩を形成する酸から形成されるものである。

本明細書で用語“アリール”は例えば、ニトロ、ハロゲン、C₁~₄アルキル、C₁~₄アルコキシ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、シアノから選択される1~2個の置換基で置換されていてもよいフェニルである。1-、2-ナフチルも該当する。

“ヘテロアリール”は例えばベンゾフラニル；ベンゾチエニル；メチルかシアノで置換されていてもよいピリジル；キノリル；ベンゾキサゾリル；ペンチアゾリル；フリル；ピリミジニル；チアゾリル；2,1,5-ベンゾキサジアゾール-4-

1以上の不斉中心を有する式(I)の化合物は1対

以上のエナンチオマーとして存在し、かかる対、

個々の異性体は物理的方法、例えば遊離塩基や適当

イル；2,1,5-ベンズチアジアゾール-4-イル；ハロゲンかC₁~₄アルキルで置換されていてもよいチエニルである。

“ハロゲン”はF、Cl、Br、Iである。

C₃~₄のアルキル、アルコキシは直鎖でも分枝鎖でもよい。

R³はH、CH₃、ベンジル、2-メトキシエチル、 $-\text{CH}_2\text{COOCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{CH}_2\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CONHCH}_3$ 又は $-\text{CH}_2\text{COOH}$ である。

R³はHかCH₃が最も好ましい。

Rは2-クロロフェニル、2-フルオロフェニル、2-メトキシフェニル、3-クロロフェニル、2-クロロ-5-ヒドロキシフェニル、2-クロロ-6-フルオロフェニル、未置換フェニル又は2,5-ジクロロフェニルである。

R¹はCH₃が好ましい。

R²はC₂H₅が好ましい。

Yは $-(\text{CH}_2)_2-$ か $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$ が好ましい。

“m”は1が好ましい。

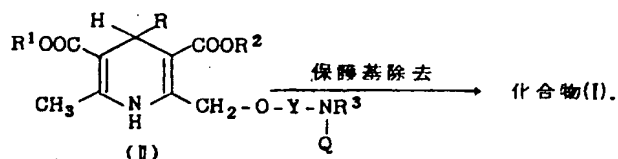
最も好ましくはRは2-クロロフェニルである。

最も好ましくはYは $-(CH_2)_2$ である。

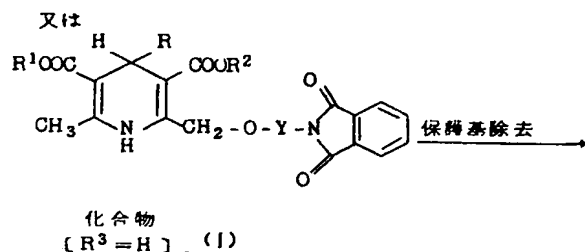
最も好ましい化合物は式(I)でRが2-クロロフェニル、 R^1 が CH_3 、 R^2 が C_2H_5 、 R^3 がHか CH_3 、Yが $-(CH_2)_2$ -である。

式(I)の化合物はp-かo-アミンであり、一方では対応アミノ保護ジヒドロピリジンからのアミノ保護基の除去で製造できる。

この一般法は次の如く詳示できる。

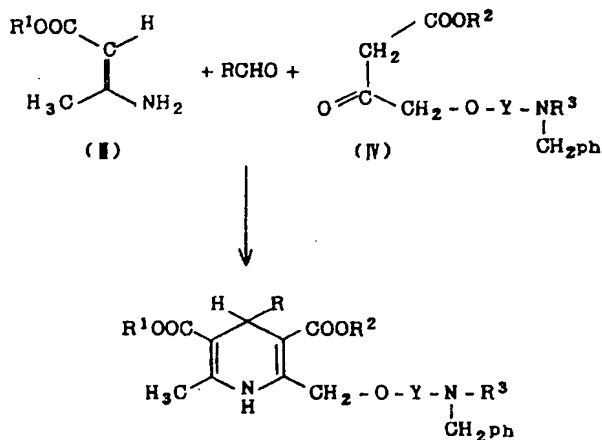


(Q = アミノ保護基; R, R^1 , R^2 , R^3 , Y = 前記通り)



る。式(II)のN-ベンジル化合物に至る典型法は次の通りである。

(a) ベンジル保護中間体(II)はHantzsch合成で次の如く製造できる。



1典型法ではケトエステル(IV)とアルデヒドを適当な有機溶媒(例、エタノール等の $C_1 \sim 4$ アルカノール)中で約15分回流加熱し、ついでアミノクロトネート(III)を加える。別法としてアミノクロトネート(III)、ケトエステル(IV)、アルデヒド

(R, R^1 , R^2 , Yは前記通り)

1つの好ましいアミノ保護基はベンジルである。典型的には適当な有機溶媒(例、メタノール)中酸性条件で例えば $H_2/pd/C$ を使い水素化で除去する。酸性条件は有機酸付加塩(例、酢酸か酢酸の塩)の形で化合物(II)を使うことで得るのが好ましい。

ベンジル除去を含む1典型法は次の通りである。化合物(II)をメタノール中酢酸塩として前水素化 pd/C のメタノール中10%サスペンションに加え、 3.5 kg/cm^2 (50 psi)の水素圧で最高約18時間(例、一夜)、室温で撹拌する。必要なら最高約60℃で加熱できる。ついで生成物を常法で単離し精製する。

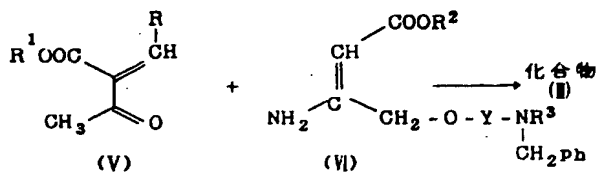
Q, R^3 共にベンジルなら上記条件の水素化では通常、ベンジルのうちの1つのみが除去される。生成モノベンジル生成物を上記条件で新鮮な触媒で更に水素化すると残りのベンジルを除去できる。

式(II)でQがベンジルである出発物質の多くは欧州特許出願公告No.0060674に記載されてい

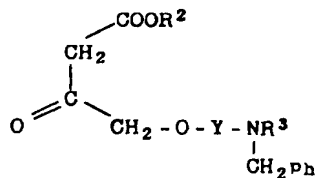
を溶媒中で一緒に加熱する。少量の酢酸等の低級アルカン酸を加えて溶液を中和すると好ましい。ついで60~130℃(好ましくは還流)で、反応が本質上完了する迄(典型的には2-4時間以内)加熱できる。ついで式(II)の生成物を常法で単離、精製できる。

ケトエステル(IV)は既知化合物であるか、従来法、例えば本質的にTroostwijkとKelloggの方法(J.C.S.Chem., 1977, 932頁)である。後記製造例に例示の方法、と類似の方法で製造できる。同様にアミノクロトネート(III)は既知化合物か、常法で製造できる。アルデヒドを既知か、既知法で製造できる。

(b) ベンジル中間体(II)も次法で製造できる。



クロトネート(VI)は対応アセトアセテート(VI)：

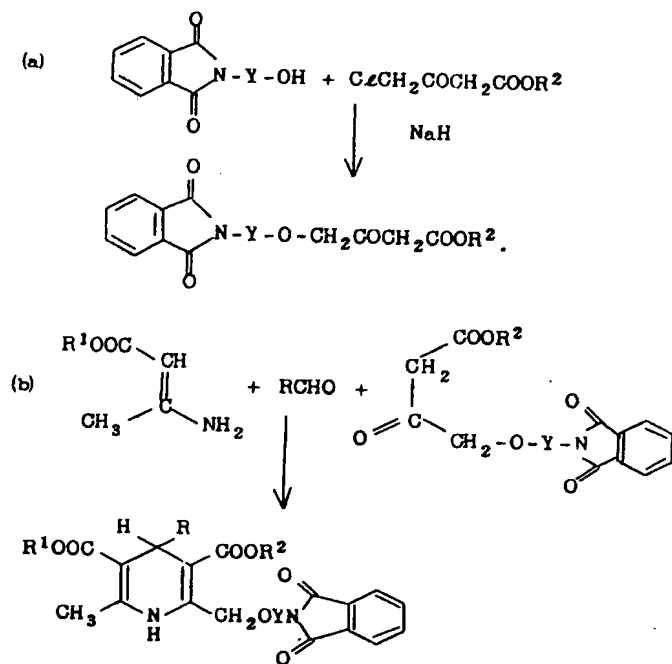


(IV)

と酢酸アンモニウムとを、例えば、適当な有機溶媒（例、エタノール等の $C_1\sim 4$ アルカノール）中で最高1時間還流することにより反応させることによりその場で製造するのが典型的である。ついでクロトネート(VI)を化合物(V)と、典型的には溶媒中で最高約5時間60～150℃（例、還流下）で加熱することにより反応させる。ついで生成物(II)を常法で単離、精製する。

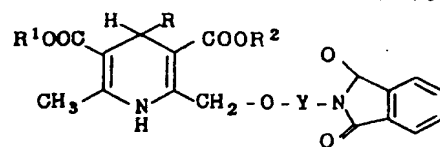
出発物質(V)は既知化合物であるか、従来法（例、Can. J. Chem., 1967, 45, 1001）に類似の方法で製造できる。

式(I)で R^3 がHの化合物は常法（例えば次式）で対応フタルイミド誘導体から製造できる。



これも Hantzsch 反応である。

式(I)で R^3 がHである化合物も、無水フタル酸



(a) p-アミン

又は(b) 水和ヒドラジン $\rightarrow \sim\sim\sim CH_2OYNH_2$

又は(c) アルカリ金属水酸化物ついで

HCl か H_2SO_4 。

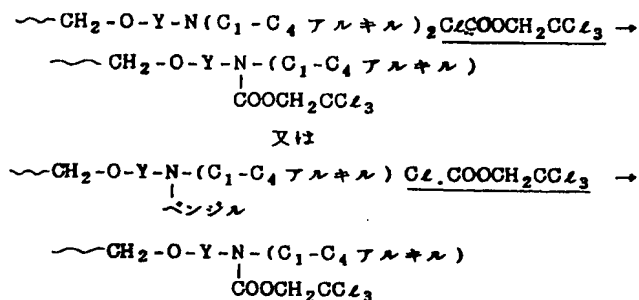
好ましいp-アミンはメチルアミンである。好ましいアルカリ金属水酸化物はKOHである。

メチルアミン使用反応は室温（必要なら加熱）のエタノール中で実施するのが典型である。水和ヒドラジン使用反応は還流温度以下のエタノール中で実施が典型である。KOH使用反応はテトラヒドロフラン中で室温（必要なら加熱）で実施が典型であり、ついで酸を加え、還流温度以下で加熱する。全ての場合生成物は常法で単離できる。

スタルイミド出発物質も例えば次の如く常法で得ることができる。

との反応でフタルイミド誘導体を形成し、ついで前記方法で R^3 がHである化合物に戻すことで非常に高レベルに精製できる。

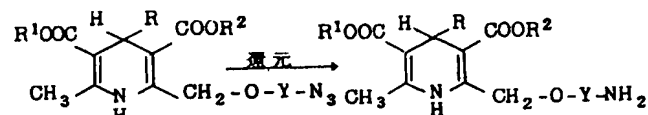
R^3 が $C_1\sim 4$ アルキルである化合物の製造には、 $-COOCH_2CCl_3$ をアミノ保護基として使用できる。これは常法で Zn とギ酸か酢酸とを使い除去できる。本方法に必要なN-保護出発物質は次の如く製造できる。



典型的には、クロロギ酸2,2,2-トリクロロエチルとの反応は、反応体を例えばトルエン中で還流温度迄の温度で加熱することを実施する。これらN-保護中間体の製造に必要なジアルキルアミ

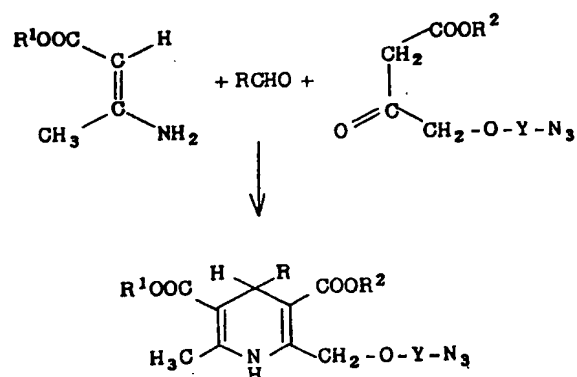
ノ、N-アルキル-N-ベンジルアミノ出発物質の多くは欧州特許出願公告No. 0060674に記載されており、他は同様にして製造できる。

式(I)で $R^3 = H$ である化合物も対応アジド化合物から得ることができ、アジド基を常用条件で例えばトリフェニルホスフィン又はZnと塩酸で $-NH_2$ にかえることができる。

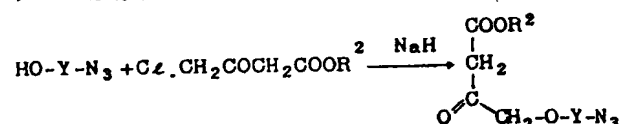


Zn末を使う1典型法では反応はメタノール/塩酸中で実施する。加熱してもよいが一般には不要である。同様に水素化はpd/CaCO₃等の触媒存在下、室温で例えばメタノールかエタノール中で実施できる。

アジド出発物質は前記と同様な条件下でHantzsch合成で製造できる。

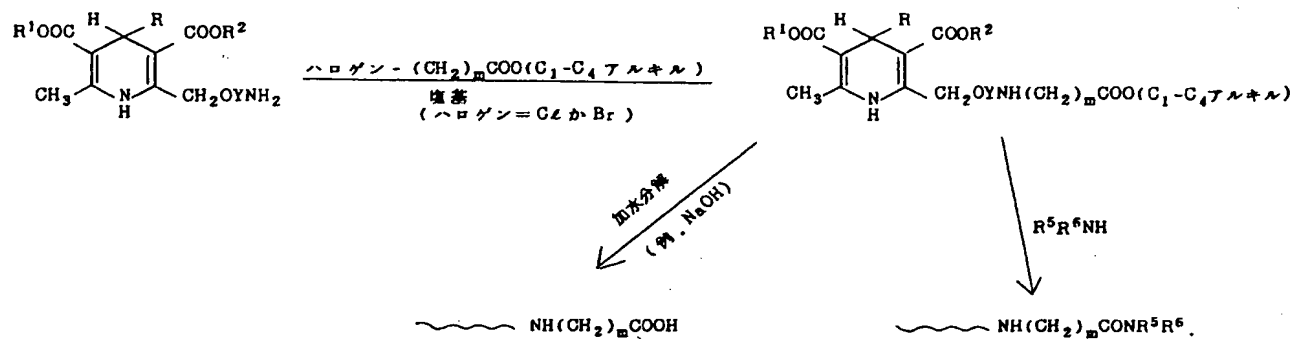


アジド含有アセトアセテートも常法で得られる。



同様にアジド出発物質も、N-ベンジル出発物質を製造するための上記方法(b)と同様にして製造できる。

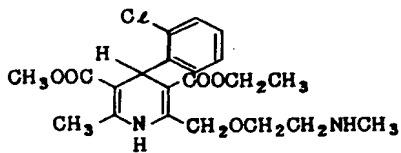
本発明の化合物のうちの幾つかは常法で本発明の他化合物から製造できる。例えば、



細胞内へのCaの移動を阻止する本化合物の性質は、単離された心臓組織のCaイオン濃度上昇に対する反応を下げる有効性で実証される。このテストは、ラットの大動脈の試験片を、一端を固定し、他を力伝導装置に取り付けることによりらせん状に装荷することで導成する。組織を、45ミリモルのKイオンを含み、Caを含まない生理的塩類溶液の浴に浸漬する。ピペットで塩化Caを浴に加え、最終Caイオン濃度を2ミリモルとする。組織収縮に原因する張力の変化を記録する。浴から液を除き、新鮮な塩溶液を入れ、45分後に、塩溶液中に被検化合物を存在させてテストをくり返す。反応を50%下げるに要す化合物濃度を記す。

本化合物の抗高圧活性も、自発高血圧ラットか腎性高血圧犬での血圧降下の測定により経口投与後に評価する。

心臓疾患。高圧の治療。予防に人間に投与する
場合の経口量は平均的大人の患者（70 kg）で一
月2～50 mgである。従つて、典型的な大人の患
者では、個々の錠剤やカプセルは、適当な薬学的



2 - [2 - (N - ペンシル - N - メチルアミノ)
 エトキシメチル] - 4 - [2 - クロロフェニル]
 - 5 - エトキシカルボニル - 5 - メトキシカルボ
 ニル - 6 - メチル - 1,4 - ジヒドロピリジン硫酸
 塩 (4.3 g) のメタノール (220 ml) 溶液を前
 水素化 pd/C (0.4 g) のメタノール (50 ml)
 中 10 % (W/W) サスペンションに加えた。3.5
 kg/cm^2 (50 psi) の水素圧、室温で一晩攪拌して
 ペンシル基を完全除去した。触媒を除去後メタノ
 ールを蒸発除去し、残渣を少量のメタノールから
 晶出させて類似化合物 (2.4 g)、mp 211°C、
 を得た。

分析%：-

計算値 ($C_{21}H_{27}ClN_2O_5 \cdot C_2H_2O_4$):

C, 53.85; H, 5.70; N, 5.46:

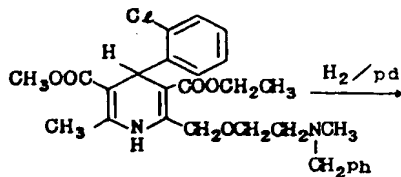
に許容されるピヒクル又は担体中に 1~10 ㎍の
活性化化合物を含む。静脈内投与量は必要に応じて
1回 1~10 ㎍である。

本発明の化合物とその薬学的に許容される鹽付加塩は人間の阻血心臓疾患、特にアンギーナ、又は高血圧の処置に役立つ。

次実施例は本発明の例示である。温度は℃である。

实施例 1

4 - (2 - クロロフェニル) - 2 - [2 - (メチ
ルアミノ) エトキシメチル] - 3 - エトキシカル
ボニル - 5 - メトキシカルボニル - 6 - メチル -
1. 4 - ジヒドロピリジン 分解塩

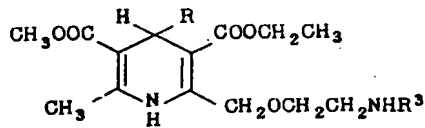



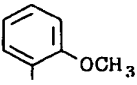
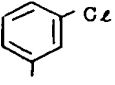
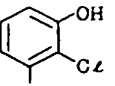
測定値：C, 53.99: H, 5.76: N, 5.60.

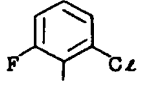
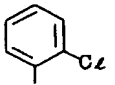
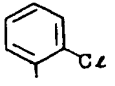
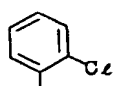
遊離塩基の mp は 88 - 90° (エーテルから再結晶後) だった。

实施例 2 ~ 10

以下の化合物を適当な N-置換ジヒドロピリジン誘導体と H_2/pd から出発し実施例 1 記載と同様な方法で製造し、示した形で特性化した。なお実施例 8 の N,N-ジベンジル出発物質の水素化でモノベンジル生成物を生成し、ついでこれを実施例 9 の出発物質とした使った。

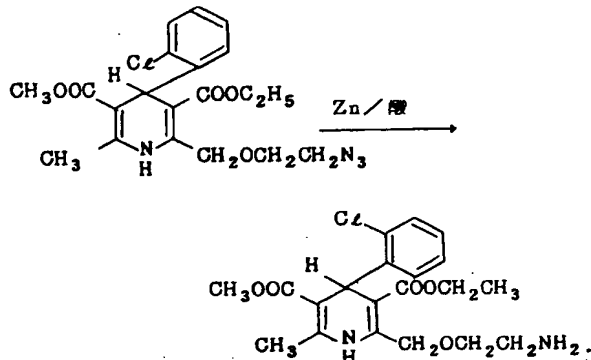


実施例 No.	R	R ³	特性化された形	m.p.	分析% (カッコ内は理論値)		
					C	H	N
2	-pb	-CH ₃	遊離塩基	79-80	65.14 (64.93)	7.33 7.26	7.09 7.21
3		-CH ₃	酢酸塩	205-7	55.35 (55.64)	5.84 5.84	5.60 5.64
4		-CH ₃	遊離塩基	103-5	63.87 (63.14)	7.60 7.23	6.56 6.70
5		-CH ₃	酢酸塩	204-5	54.14 (53.85)	5.71 5.70	5.57 5.46
6		-CH ₃	・	203-4	52.14 (52.22)	5.68 5.49	5.29 5.30

7		-CH ₃	酢酸塩	197-9	52.03 (52.03)	5.41 5.30	5.06 5.30
8		-CH ₂ pb	・	185	59.18 (59.13)	5.75 5.65	4.86 4.76
9		-H	マレイン酸塩	169	54.83 (54.91)	5.55 5.57	5.34 5.34
10		-CH ₂ CH ₂ OCH ₃	酢酸塩	105-7	53.57 (53.91)	6.10 5.97	4.91 5.03

実施例 11

2-[(2-アミノエトキシ)メチル]-4-(2-クロロフェニル)-5-エトキシカルボニル-5-メトキシカルボニル-6-メチル-1,4-ジヒドロピリジンマレイン酸塩

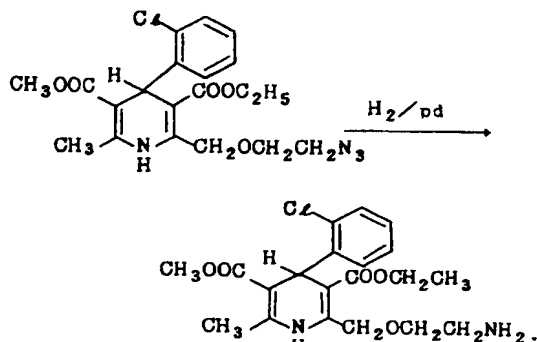


4-クロロアセト酢酸エチルを使い、後記製造例5の方法と同様にして2-アジドエタノール(5g)を4-(2-アジドエトキシ)アセト酢酸エチルにかえ、この粗ケトエステル(特性化せず)を製造例9記載の方法を使いHantzsch反応で使った。

ールから収率1%)を白色固体、mp 169°を得た。TLCで実施例9の生成物と同一と確認した。

実施例 12

2-[(2-アミノエトキシ)メチル]-4-(2-クロロフェニル)-5-エトキシカルボニル-5-メトキシカルボニル-6-メチル-1,4-ジヒドロピリジンマレイン酸塩



2-(2-アジドエトキシ)メチル-4-(2-クロロフェニル)-5-エトキシカルボニル-5-メトキシカルボニル-6-メチル-1,4-ジヒドロピリジン(103g)のエタノール(2.5

即ち5-アミノクロトン酸メチル、2-クロロベンズアルデヒドと反応させた。メタノール(250 ml)と3N塩酸(200 ml)に溶かした粗Hantzsch生成物(特性化せず)を、Zn末(15 g)を10分間あたり少しづつ加えながら室温の水浴上で撹拌した。更に10分撹拌後に溶液を過剰Znからデカンテーション除去し、メタノールを蒸発させ、水性酸残液をトルエン(100 ml)で洗い、濃アンモニアで塩基性にし、メチレンクロリド(2×100 ml)で抽出した。抽出液を乾燥し(Na₂CO₃)、ろ過し、蒸発乾燥した。トルエン中残渣を中圧シリカカラム[TLC(薄層クロマトグラフィー)級、メルク社の"Kieselgel"(商標)60H, 7g](まずトルエンで、ついで徐々にメチレンクロリドにかえ、それからメチレンクロリド+5%メタノールで溶出)でクロマトグラフィーした。適当なフラクションをあわせ、酢酸エチル中でマレイン酸塩にかえた。アセトン、酢酸エチル(1:1)から再結晶させて純配化合物(マレイン酸塩)(190mg, 2-アジドエタノ

ル)中サスペンションをH₂雰囲気下、室温で16時間、5%pd/炭酸Ca(40g)の存在下で撹拌した。ろ過し、蒸発し、残渣をマレイン酸(22g)のエタノール(100 ml)溶液で処理した。室温で2時間撹拌し、ついで生成固体を集め、エタノールで洗い、乾燥して純配化合物(100g), mp 169~170.5°,を得た。

分析%:-

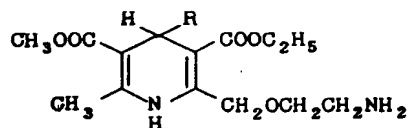
測定値: C, 54.82; H, 5.62; N, 5.46




計算値(C₂₀H₂₅ClN₂O₅·C₄H₄O₄)

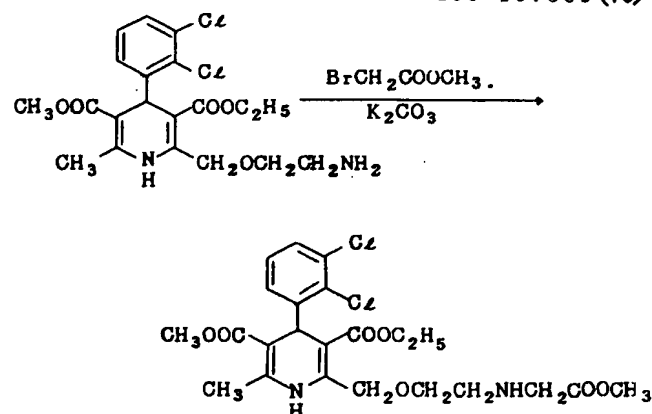
: C, 54.91; H, 5.57; N, 5.54.

実施例 15~15

次化合物を実施例12と同様にして適当なアジドとH₂/pdから製造した。



実施例 No.	R	特性化された形	m.p.	分析% (カッコン内理論値) C H N
13		1/2 フマル酸塩 1/2 水和物	171- 173	51.7 5.3 5.5 (51.8 5.3 5.5)
14		フマル酸塩 1/2 水和物	158- 168	57.6 6.2 5.8 (57.7 6.3 5.6)
15		フマル酸塩	152	56.95 6.02 5.93 (56.68 5.75 5.5)



実施例 16

N - (2 - { [4 - (2,3 - ジクロロフェニル)
- 3 - エトキシカルボニル - 5 - メトキシカルボ
ニル - 6 - メチル - 1,4 - ジヒドロピリド - 2 -
イル] メトキシ } エチル) アミノ酢酸メチル

プロモ酢酸メチル (15.5 g) のアセトニトリ
ル (20 ml) 溶液を 30 分かけて、2 - [(2 -
アミノエトキシ) メチル] - 4 - (2,3 - ジクロ
ロフェニル) - 5 - エトキシカルボニル - 5 - メ
トキシカルボニル - 6 - メチル - 1,4 - ジヒドロ
ピリジン (5.01 g) と炭酸 K (2.76 g) との
アセトニトリル (60 ml) 中撹拌懸濁混合物に滴
下した。ついで 3 時間還流加熱し、冷却し、蒸発

した。残渣を酢酸エチルと水に分配し、有機層を
水洗し、乾燥し (Na₂SO₄)、蒸発した。残渣をシリ
カ [TLC 級のメルク社の Kieselgel 60H (商標)
40 g] クロマトグラフィーした (ジクロロメタ
ン + 0 ~ 5 % メタノールで溶出)。適当なフラク
ションをあわせ、蒸発して純化化合物 (2.10 g)、
mp 96 ~ 98°、を得た。

分析% :-

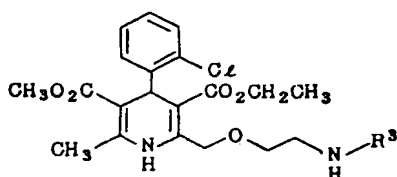
測定値 : C, 53.25; H, 5.49; N, 5.48;

計算値 (C₂₃H₂₈Cl₂N₂O₇)

: C, 53.60; H, 5.48; N, 5.44.

実施例 17, 18

次化合物を適当な出発物質を使い実施例 16 の
方法で製造した。

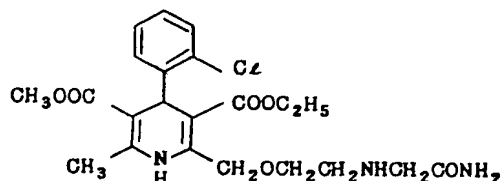
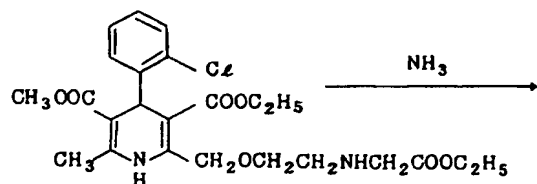


実施例 No.	R ³	m.p.	分析% (カッコン内理論値) 又は n.m.r. C H N
17	-CH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₃	78-80	58.26 6.30 5.65 (58.24 6.31 5.66)
18	-CH ₂ CO ₂ CH ₃	油状物	n.m.r. (CDCl ₃), τ 値: 7.72 (1H, ブロード s); 6.96-7.51 (4H, m); 5.43 (1H, s); 4.78 (2H, s); 4.10 (2H, q); 3.78 (3H, s); 3.63 (3H, s); 3.3-3.7 (6H, m); 2.38 (3H, s); 1.20 (3H, t);

実施例 19

2 - (2 - { [4 - (2 - クロロフェニル) - 3
- エトキシカルボニル - 5 - メトキシカルボニル
- 6 - メチル - 1,4 - ジヒドロピリド - 2 - イル]
メトキシ } エチルアミノ) アセトアミド

特開昭58-167569(11)



N - (2 - { [4 - (2 - クロロフェニル) - 3 - エトキシカルボニル - 5 - メトキシカルボニル - 6 - メチル - 1,4 - ジヒドロピリド - 2 - イル] メトキシ } エチル) アミノ酢酸エチル (2.50 g) をエタノール (40 ml) と 0.880 水性アンモニア (30 ml) との混液に入れ、室温で 4 日攪拌後蒸発した。残渣を酢酸エチルと水に分配し、有機層を水洗し、乾燥し (MgSO_4)、蒸発した。残渣をシリカ (TLC 板のメルク社の Kieselgel 60H

(商標) 30 g) (ジクロロメタン + 0 ~ 5 % メタノールで溶出) クロマトグラフィーした。適当なフラクションをあわせ、蒸発した。残渣を酢酸エチルで研和し、生成固体を篩め、酢酸エチルで洗い、乾燥して腭配化合物 (1.23 g)、mp 126 ~ 129°、を得た。

分析 % : -

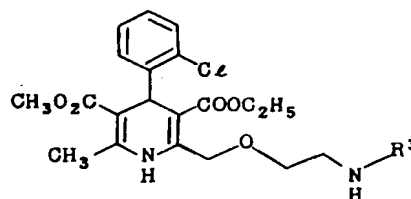
測定値 : C, 56.78; H, 6.06; N, 8.68;

計算値 ($\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{ClN}_3\text{O}_6$)

: C, 56.71; H, 6.06; N, 9.02.

実施例 20

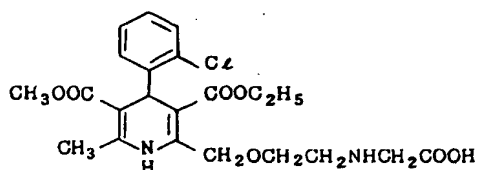
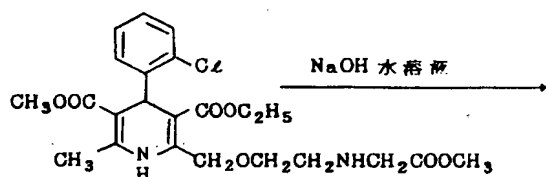
次化合物を実施例 19 の方法で同一のジヒドロピリジンとメチルアミンを使い製造した。



実施例 No.	R^3	m.p.	分析 % (カッコ内は理論値)		
			C	H	N
20	$-\text{CH}_2\text{CONHCH}_3$	123-124	57.80 (57.56)	6.55 (6.30)	8.73 (8.76)

実施例 21

N - (2 - { [4 - (2 - クロロフェニル) - 3 - エトキシカルボニル - 5 - メトキシカルボニル - 6 - メチル - 1,4 - ジヒドロピリド - 2 - イル] メトキシ } エチル) アミノ酢酸半水和物



N - (2 - { [4 - (2 - クロロフェニル) - 3 - エトキシカルボニル - 5 - メトキシカルボニル - 6 - メチル - 1,4 - ジヒドロピリド - 2 - イル] メトキシ } エチル) アミノ酢酸メチル (2.40 g) のジオキサン (80 ml) 溶液を NaOH 1M 水溶液 (10 ml) で処理し、室温で 2 時間攪拌後に蒸発した。イオン交換クロマトグラフィー (Bio-Rad 社の AG 50W-X8 (商標)、200 ~ 400 メッシュ、カチオン体、40 g) (まずジオキサンのみで、ついで水中 2 % ピリジンで溶出) で残渣を精製した。適当なフラクションをあわせ、蒸発して腭配化合物を半水和物 (0.56 g)、mp 140 ~ 150° (分解)、として得た。

分析 % : -

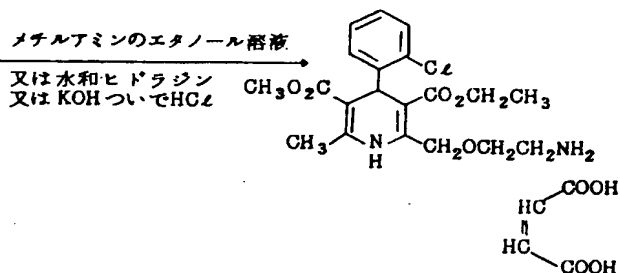
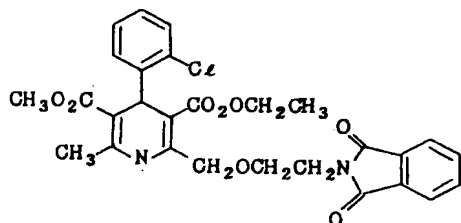
測定値 : C, 55.52; H, 5.95; N, 5.92;

計算値 : ($\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}_7 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$)

C, 55.52; H, 5.93; N, 5.89.

実施例 22

2-[(2-アミノエトキシ)メチル]-4-(2-クロロフェニル)-3-エトキシカルボニル-5-メトキシカルボニル-6-メチル-1,4-ジヒドロピリジンマレイン酸塩



ラジン(106.7g)を含む還流エタノール中で攪拌した。2時間後に冷却し、ろ過した。母液を蒸発し、残液をメチレンクロリド(2000ml)に溶かし、水(2000ml)で洗った。有機層を蒸発し、残留油状物を工業用メチル添加アルコール(1120ml)に溶かした。マレイン酸(82.5g)を加え、生成沈降物を集め、工業用メチル添加アルコールで洗い、55°で乾燥して鹽配化合物(304g)を白色固体として得た。所望生成物であることを分光光学的に確認した。

方法 C (KOH について HCl 使用)

4-(2-クロロフェニル)-3-エトキシカルボニル-5-メトキシカルボニル-6-メチル-2-(2-フタルイミドエトキシ)メチル-1,4-ジヒドロピリジン(15g)をテトラヒドロフラン(150ml)と KOH(3.13g)含有水(100ml)との溶液に溶かした。室温で1.5時間攪拌後に2N塩酸(100ml)を加え、生成スラリーを2.5時間還流した。メチレンクロリド(2×100ml)を2度抽出し、あわせた抽出液

方法 A (メチルアミンのエタノール溶液使用)

4-(2-クロロフェニル)-3-エトキシカルボニル-5-メトキシカルボニル-6-メチル-2-(2-フタルイミドエトキシ)メチル-1,4-ジヒドロピリジン(80g)をメチルアミンの33%エタノール溶液(1067ml)中で室温で3時間攪拌した。溶液を蒸発し、残液を工業用メチル添加アルコール(300ml)でスラリーとし、ろ過した。母液にマレイン酸(17.4g)を加え、攪拌後に沈降物を得た。これをろ取り、工業用メチル添加アルコールで洗った。固体を工業用メチル添加アルコール(430ml)から晶出させ、55°で乾燥して鹽配化合物(38.4g)を白色固体として得た。実施例9、12の生成物と同一であることを分光光学的に確認した。

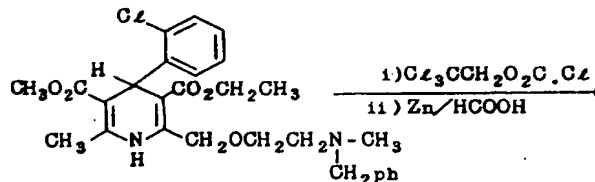
方法 B (水和ヒドラジン使用)

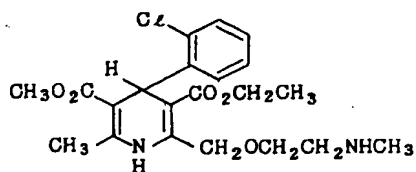
4-(2-クロロフェニル)-3-エトキシカルボニル-5-メトキシカルボニル-6-メチル-2-(2-フタルイミドエトキシ)メチル-1,4-ジヒドロピリジン(383g)を、水和ヒド

ロを乾燥し(MgSO₄)、蒸発して油状物を得、工業用メチル添加アルコール(57ml)に溶かした。マレイン酸(3.24g)を加え、沈降物を集め、工業用メチル添加アルコールで洗い、55°で乾燥して鹽配化合物(10.2g)を灰白色固体として得た。所望生成物であることを分光光学的に確認した。

実施例 43

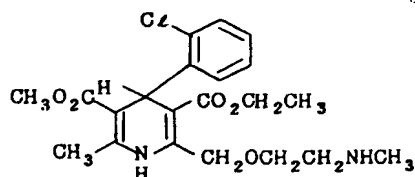
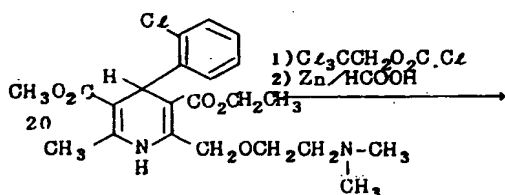
4-(2-クロロフェニル)-2-[(2-(N-メチルアミノ)エトキシ)メチル]-3-エトキシカルボニル-5-メトキシカルボニル-6-メチル-1,4-ジヒドロピリジンマレイン酸塩





2-[2-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)エトキシメチル]-4-[2-クロロフェニル]-3-エトキシカルボニル-5-メトキシカルボニル-6-メチル-1,4-ジヒドロピリジン(4.8g)とクロルギ酸2,2,2-トリクロロエチル(2.7g)との混合物をトルエン中で20時間還流加熱した。室温に冷却後に1N塩酸(50ml)と共に攪拌し、エーテルで抽出した。抽出液をあわせて蒸発し、対応2-[2-(N-2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル-N-メチルアミノ)エトキシメチル]誘導体を含む粗油状物(6.9g)を得た。

該油状物(3.0g)をジメチルホルムアミド(10.5ml)とギ酸(0.5g)に溶かし、5°C



4-[2-クロロフェニル]-2-[2-(N,N-ジメチルアミノ)エトキシメチル]-3-エトキシカルボニル-5-メトキシカルボニル-6-メチル-1,4-ジヒドロピリジン(147.6g)と2,2,2-トリクロロエチルクロルギ酸エステル(98.7g)を還流トルエン中で20時間攪拌した。ついで室温に冷却し、1N塩酸(1147ml)を加えた。エーテル(2×1147ml)で2度抽

Zn(0.7g)を加えた。

放置して室温とし、この温度に3日保った。ついでデカンテーションして水(100ml)に注入し、濃塩酸でpH1の酸性にした。n-ヘキサン(50ml)で洗い、ついで0.88アンモニア溶液を加えて沈殿物を得た。これを集め、乾燥後に酢酸エチルに溶かした。マレイン酸(0.34g)ついでエーテルを加えた。研和後に固体を集め、乾燥して固体を得た。NMRとIRで実施例1の生成物と同一(塩の形であることは別にして)であることを確認した。

実施例 24

4-(2-クロロフェニル)-2-[2-(N-メチルアミノ)エトキシメチル]-3-エトキシカルボニル-5-メトキシカルボニル-6-メチル-1,4-ジヒドロピリジンマレイン酸塩

出し、抽出液をあわせ、蒸発して対応2-[2-(N-2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル-N-メチルアミノ)エトキシメチル]誘導体を含む粗油状物(201.6g)を得た。

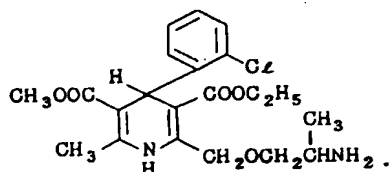
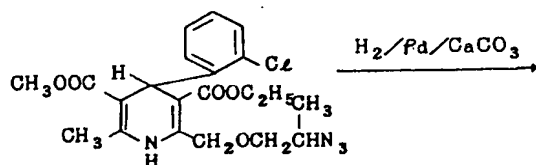
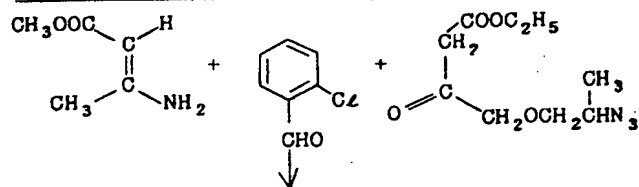
この油状物(19.6g)をジメチルホルムアミド(68.6ml)とギ酸(35.5g)に溶かし、5°Cに冷却した。Zn(50.5g)を20分かけて分割添加し、室温で90時間攪拌した。デカンテーションし、水(1500ml)に加え、濃塩酸でpH1とした。n-ヘキサン(500ml)で洗い、水相を0.88アンモニア溶液でpH10に調整した。生成混合物を顆粒とし、固体を集め、乾燥して粗生成物(13.8g)を得た。この固体をマレイン酸(3.71g)含有熱酢酸エチルに溶かし、冷却して酢酸化合物(8.23g)を白色固体として得た。実施例23の生成物と同一であることを分光光学的に確認した。

実施例 25

2-(2-アミノプロパ-1-オキシメチル)-4-(2-クロロフェニル)-3-エトキシカル

ポニル - 5 - メトキシカルポニル - 6 - メチル -

1.4 - ジヒドロピリジン半フマル酸塩半水和物



4-(2-アジドプロプ-1-オキシ)アセト
酢酸エチル(13.05g)、2-クロロベンズア

計算値 ($\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}_5 \cdot \frac{1}{2}\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$)

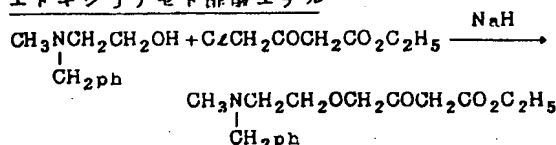
: C, 56.38: H, 4.17: N, 5.72.

以下の製造例は特定出発物質の製造の例示である。温度は全て℃である。

1

4 - [2 - (N - ペンシル - N - メチルアミノ)

エトキシ〕アセト酢酸エチル



NaH (油中60%、8g) N下乾燥テトラヒドロフラン (THF) (100ml) 中で攪拌し、この間に2-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)エタノール (17g) をゆつくり加えた。温時1時間攪拌し、ついで室温 (20°) の水浴で冷却し、この間4-クロロアセト酢酸エチル (16.5g) の乾燥THF (100ml) 溶液を3.5時間かけて滴下した。一夜N下で室温で攪拌し、少量のエタノールで急冷し、水 (100g) と濃塩酸 (30ml)

メデヒド(8.3g)、3-アミノクロトン酸メチル(6.8g)をメタノール(80ml)に混じ、19時間還流加熱し、半容量に減量し、-20°で一夜冷却した。生成沈殿物を集め、少量の冷メタノールで洗い、乾燥して2-(2-アジドプロパ-1-オキシメチル)-3-エトキシカルボニル-5-メトキシカルボニル-6-メチル-1,4-ジヒドロピリジン(4.0g)を薄黄色固体、mp 115°として得、分光光学的に特性化した。

上記生成物 (4.0 g) のメタノール (100 ml) 中サスペンションを 1 大気圧の H₂ 下、室温で、Pd/炭酸 Ca (10 g) の存在下 18 時間攪拌した。ついで "Solkafloc" (商標) で濾過し、蒸発した。残渣をメタノール (20 ml) に溶かし、ギ酸 (100 g) のメタノール (10 ml) 中温溶液で処理し、0° で一夜攪拌した。生成固体を集め、エタノールから再結晶し、乾燥して頭記半フマル酸塩半水合物 (2.4 g)、mp 180~183° を得た。

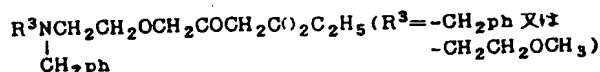
分析%：-

測定値：C, 56.46; H, 4.63; N, 5.68;

に注いだ。THFを蒸発除去し、残渣を軽油（bp 60～80°）で洗い、軽油を除いた。残渣を固体炭酸Naで塩基性にし、酢酸エチル（200ml 100ml）で抽出した。抽出液をあわせ、乾燥し（ Na_2CO_3 ）、ろ過し、蒸発して隣位化合物を油状物（30g）（次後の使用に充分に純粋だった）として得た。

n.m.r. スペクトル (CDCl₃), δ 値: 7.27 (5H, s):
4.12 (2H, q): 4.06 (2H, s): 3.45-3.70 (6H, m):
2.61 (2H, t): 2.25 (3H, s): 1.23 (3H, t).

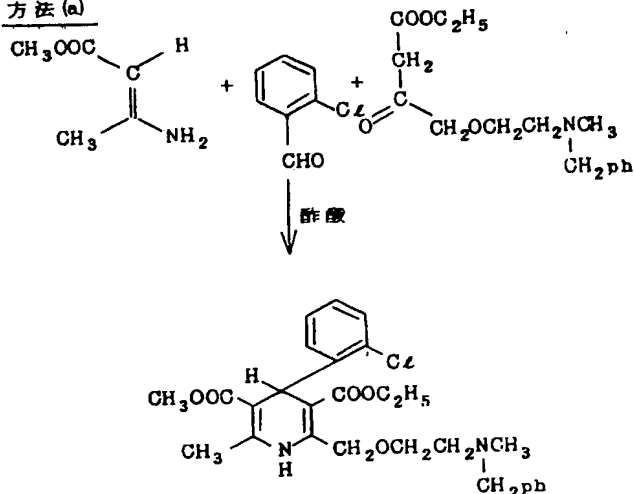
上記と同様にして適当な N-側鎖 2-アミノエタノールと 4-クロロアセト酢酸エチルから次のアセト酢酸エステルを製造し、特性化することなく直接使った。



製造例 2

2-(2-(N-ペンシル-N-メチルアミノ)エトキシメチル)-4-(2-クロロフェニル)-3-エトキシカルボニル-5-メトキシカルボニル-6-メチル-1,4-ジヒドロピリジン 塩酸塩

方法(a)



4-[2-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)エトキシ]アセト酢酸エチル(25g)、2-クロロベンズアルデヒド(11g)、3-アミノクロトン酸メチル(9.1g)、酢酸(5ml)をエタノール(100ml)に入れて3.5時間混合 還流加熱した。冷却後に蒸発乾燥し、残渣を2N塩酸(200ml)とメチレンクロリド(300ml)に

4-[2-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)エトキシ]アセト酢酸エチル(141g)と酢酸アンモニウム(37.3g)をエタノール(280ml)中で20分間静かに還流加熱した。2-(2-クロロベンジリジン)アセト酢酸メチル(115g)を加え、還流加熱を4時間続けた。冷却後に蒸発乾燥し、トルエン(200ml)に再溶解し、2N塩酸(2×150ml)で抽出した。水相中の油状層と水相自体をメチレンクロリド(400ml、200ml)で抽出し、抽出液をあわせ、過剰の飽和炭酸Na溶液で洗い、乾燥した(Na_2CO_3)。メチレンクロリドを蒸発除去し、残渣をトルエン+20%石油に入れ、中圧シリカ〔TLC板、メルク社の“Kieselgel”(商標)60H、100g〕カラムで処理した〔トルエン+20%石油(500ml)ついでトルエン(1L)で溶出〕。溶出液をあわせ、蒸発乾燥して粗誘配化合物を遊離塩基〔油状物(177g)〕として得た。TLCによれば次の水素化工程で使用するに充分に純粋だった。

次の出発物質も上記(b)と同様にして、適当なN

分配した。メチレンクロリド溶液を飽和炭酸Na溶液(200ml)で洗い、乾燥し(MgSO_4)、ろ過し、蒸発乾燥した。エーテル中残渣をエーテルに溶かした過剰の酢酸で処理し、粗生成物を沈殿した。メタノールから再結晶させて誘配化合物(6.5g)を白色固体、mp 181°、として得た。

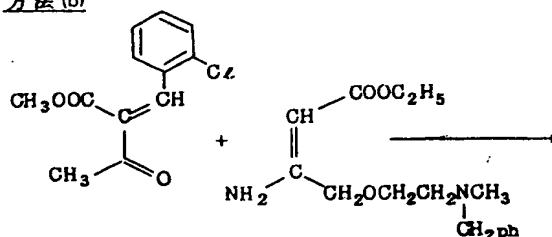
分析:-

計算値 ($\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{ClN}_2\text{O}_5 \cdot \text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$)

: C, 59.75; H, 5.85; N, 4.65

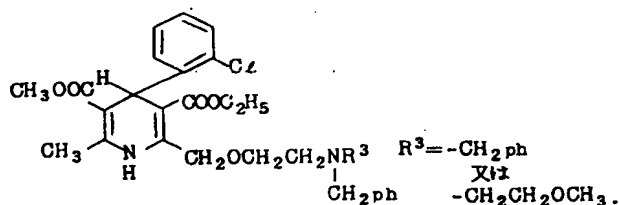
測定値: C, 59.42; H, 5.85; N, 4.39.

方法(b)



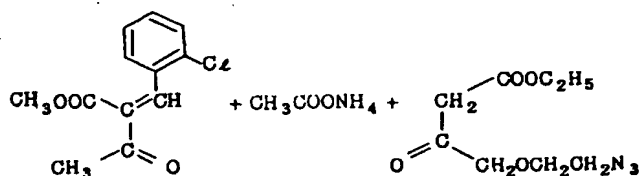
誘配化合物
(遊離塩基として)

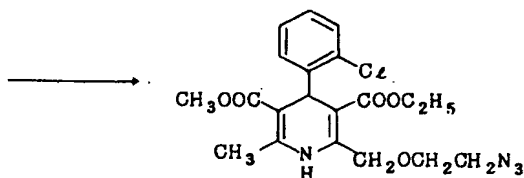
-置換アセト酢酸エステルと酢酸アンモニウムから出発して製造し、特性化することなく直接使った。



製造例 3

2-(2-アジドエトキシ)メチル-4-(2-クロロフェニル)-3-エトキシカルボニル-5-タトキシカルボニル-6-メチル-1,4-ジヒドロピリジン





2-アジドエタノール (160g) のテトラヒドロフラン (300ml) 溶液を NaH (114g; 油中80%分散物) のテトラヒドロフラン (500ml) 中サスペンションに40分かけて加えた。室温で1時間撹拌し、ついで氷水中で冷却し、4-クロロアセト酢酸エチル (276g) のテトラヒドロフラン (250ml) 溶液で2時間、滴下処理した。室温で16時間撹拌し、ついでエタノール (150ml) で希釈し、4N塩酸でpHを6~7に調整した。充分量の水を加えて存在固体をぬかし、層を分離した。有機層を蒸発させ、残渣を水 (600ml) で希釈し、蒸発した。残渣を酢酸エチルと水に分配し、水層を酢酸エチルで2度抽出した。抽出液 (酢酸エチル) をあわせ、乾燥し

(MgSO_4)、蒸発して4-(2-アジドエトキシ)アセト酢酸エチルを褐色油状物として得た。これはGLCで73%純度であることが示された。この粗生成物と酢酸アンモニウム (92.3g) をエタノール (600ml) に混じ、1時間煮沸加熱し、室温に冷却し、2-(2-クロロベンジリデン)アセト酢酸メチル (286.6g) で処理した。5.5時間煮沸加熱し、ついで蒸発した。残渣を16時間メタノール (1.5L) と共に撹拌し、生成固体を集め、メタノールで2度洗い、乾燥し、メタノールから再結晶させて順記化合物 (78g)、mp 145~146°、を得た。

分析%:-

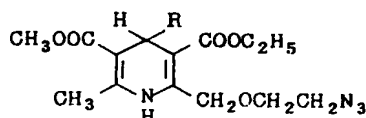
測定値: C, 55.39; H, 5.37; N, 13.01

計算値 ($\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{ClN}_4\text{O}_5$)

: C, 55.23; H, 5.33; N, 12.88

製造例 4~6

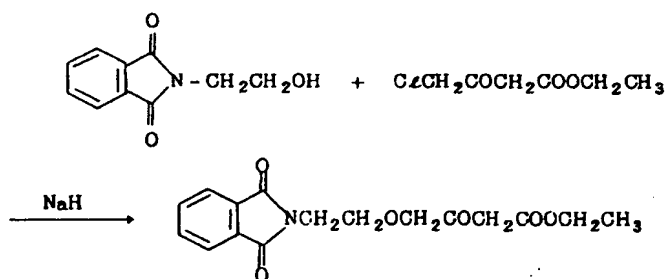
次のアジドを製造例3と同様にして適当な出発物質から製造した。



製造例 No.	R	m.p.	分析% (カッコン内は理論値)		
			C	H	N
4		141	50.88 (51.18)	4.78 (4.73)	11.73 (11.94)
5		124	59.61 (59.99)	6.11 (6.04)	13.98 (13.99)
6		129- 130	n.m.r. (CDCl_3): $\delta=7.14$ (5H, m); 5.28 (1H, s); 4.80 (2H, s); 4.04 (2H, q); 3.65 (4H, m); 3.62 (3H, s); 2.35 (3H, s); 1.20 (3H, t);		

製造例 7

4-[2-(フタルイミド)エトキシ]アセト酢酸エチル



NaH (油中57W%, 66.1g) を乾燥テトラヒドロフラン (500ml) 中でN下、 -10° で撹拌し、この間にN-(2-ヒドロキシエチル)フタルイミド (150g) を加えた。このスラリーに -10° で4-クロロアセト酢酸エチル (129.3g) の乾燥テトラヒドロフラン溶液を1時間かけて加えた。ついで放置して室温とし、撹拌を18時間続けた。1N塩酸 (800ml) に注入し、酢酸エチル (750ml) を加えた。水層を酢酸エチル (300ml) で洗い、有機層を酢酸エチル (300ml) 洗後に酢酸エチルを蒸発させて順記化合物を粗油状物 (243g) として得た。その

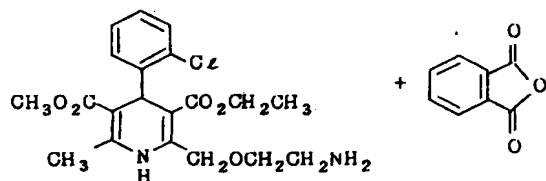
後の使用に充分な純度だった。

n.m.r. スペクトル (CDCl₃), δ 値: 7.80 (4H, m):
4.15 (2H, s): 4.10 (2H, q): 3.92 (2H, t):
3.78 (2H, t): 3.49 (2H, s): 1.22 (3H, t).

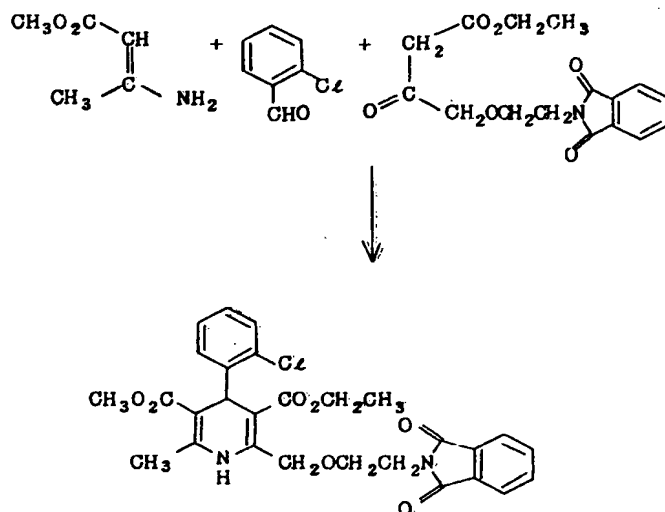
製造例 8

4-(2-クロロフェニル)-3-エトキシカル
ボニル-5-メトキシカルボニル-6-メチル-
2-(2-フタルイミドエトキシ)メチル-1,4-
ジヒドロピリジン

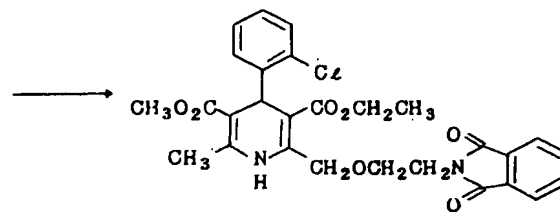
(A) 2-[(2-アミノエトキシ)メチル]-4-
-(2-クロロフェニル)-3-エトキシカルボ
ニル-5-メトキシカルボニル-6-メチル-1,4-
ジヒドロピリジンから



(B) 4-[(2-(フタルイミド)エトキシ)アセ
ト酢酸エチルから



4-[(2-(フタルイミド)エトキシ)アセ
ト酢酸エチル (200g) をイソプロパノール
(1000 ml) に溶かし、これに 2-クロロベン
ズアルデヒド (88.1g) と 3-アミノクロトン



2-[(2-(アミノエトキシ)メチル)-4-
(2-クロロフェニル)-3-エトキシカルボ
ニル-5-メトキシカルボニル-6-メチル-1,4-
ジヒドロピリジン (2.0g) と無水フタル酸
(0.73g) を還流酢酸 (20 ml) 中で 2.5 時間
撹拌した。冷却後、不溶物を集め、メタノール
(10 ml) 中で撹拌した。戸過して順記化合物
(1.0g) を白色固体、mp 146~147° として
得た。

分析%:-

測定値: C, 62.18; H, 5.02; N, 5.20

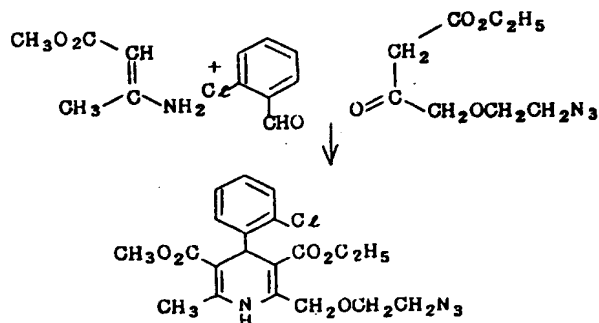
計算値 (C₂₈H₂₇ClN₂O₇)

: C, 62.39; H, 5.05; N, 5.20.

酸メチル (72.2g) を加えた。2.1 時間還流し、
ついでメタノールを蒸発して残留油状物を酢酸
(1000 ml) に溶かした。一夜顆粒化後に沈殿
物を集め、酢酸で洗い、ついでメタノール (300
ml) でスラリーとした。戸過して順記化合物を得
た。その n.m.r., i.r. は上記(A) で製造した物質と
同じだった。

製造例 9

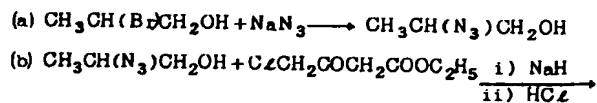
2-(2-アジドエトキシ)メチル-4-(2-
クロロフェニル)-3-エトキシカルボニル-5-
メトキシカルボニル-6-メチル-1,4-ジヒ
ドロピリジン



4-(2-アジドエトキシ)アセト酢酸エチル (46.4g) (製造例3と同様にして2-アジドエタノールから製造)を沸点のメタノール (150ml) 中で3-アミノクロトン酸メチル (24.8g)、2-クロロベンズアルデヒド (30.3g) と18時間反応させた。室温に冷却後、生成固体を集め、メタノールで2度洗い、乾燥して頭配化合物 (28g) を得た。生成物をメタノール、アセトン又は酢酸エチルから晶出できた。直接使用した。

製造例 10

4-(2-アジドプロブ-1-オキシ)アセト酢酸エチル



2-プロモプロパン-1-オール (J. Am. Chem. Soc., 7681, 96, [1974]) (19.75g) とナトリウムアジド (10.0g) の

混合物を蒸気浴で4日加熱し、放冷して室温とし、エーテルで4度洗った。エーテル洗液をあわせ、伊過し、蒸発して2-アジドプロパン-1-オール (12.3g) を薄褐色油状物として得た。GLCにより98%純度であることが示された。

2-アジドプロパン-1-オール (10.1g) のテトラヒドロフラン (100ml) 溶液を2分かけて、NaH (6.6g 油中80%分散物) のテトラヒドロフラン (50ml) 中撹拌氷冷サスペンションに加えた。氷冷しながら15分撹拌し、ついで20分かけて4-クロロアセト酢酸エチル (16.4g) のテトラヒドロフラン (150ml) 溶液で処理した。室温で16時間撹拌し、蒸発した。残渣を水で希釈し、エーテルで2度洗い、2M塩酸で酸性にし、エーテルに3度転溶した。エーテル抽出液をあわせ、乾燥し (Na₂SO₄)、蒸発して粗4-(2-アジドプロブ-1-オキシ)アセト酢酸エチル (20g) を得、そのまま使った。

活性データ

前記テストで反応を50%下げるに要する化合

物のモル濃度を次に IC₅₀ 値で示す (1M = 1グラムモル/ℓ)。濃度が低い程その化合物の活性は高く、即ち、最も活性な化合物は実施例1、9、11、12、22、23、24の生成物である。

IC₅₀ 値

化合物の実施例No.	IC ₅₀
1	3.2×10 ⁻⁹ M
2	3.2×10 ⁻⁸ M
3	2×10 ⁻⁸ M
4	6.3×10 ⁻⁸ M
5	4×10 ⁻⁸ M
6	2×10 ⁻⁷ M
7	1.3×10 ⁻⁸ M
8	5×10 ⁻⁸ M
9	3.2×10 ⁻⁹ M
10	2.5×10 ⁻⁸ M
11	3.2×10 ⁻⁹ M
12	3.2×10 ⁻⁹ M
13	6.3×10 ⁻⁹ M
14	1.6×10 ⁻⁷ M

15	1.8×10 ⁻⁸ M
19	4×10 ⁻⁹ M
20	2.2×10 ⁻⁸ M
22	3.2×10 ⁻⁹ M
23	3.2×10 ⁻⁹ M
24	3.2×10 ⁻⁹ M

特許出願人 ファイザー・コーポレーション

代理人 弁理士 湯 浅 恭 三
(外4名)

第1頁の続き

②発 明 者 ジョン・ケンドリック・スタッ
ブス
イギリス国ケント州デール・
ベレンハイム・ロード111

特許法第17条の2の規定による補正の掲載

手 続 補 正 書

昭和 58 年特許願第 40534 号(特開昭 58-167569 号 昭和 58 年 10 月 3 日 発行 公開特許公報 58-1676 号掲載)については特許法第17条の2の規定による補正があったので下記のとおり掲載する。 3(2)

昭和59年2月7日

特許庁長官 若 杉 和 夫 殿

1. 事件の表示

昭和58年特許願第 40534 号

2. 発明の名称

新規ジヒドロピリジン化合物とそれからなる
抗阻血、抗高圧剤

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住 所

名 称 ファイザー・コーポレーション

4. 代理人

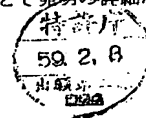
住 所 東京都千代田区大手町二丁目2番1号
新大手ビル206号室(電話 270-6641~6)
氏 名 (2770) 弁護士 湯 浅 恭 三

5. 補正の対象

明細書の〔特許請求の範囲〕と〔発明の詳細な説明〕
の欄

6. 補正の内容

別紙の通り

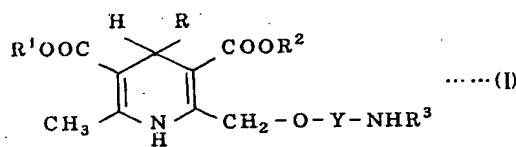


Int. Cl.	識別記号	序内整理番号
C07D211/90		7138-4C
A61K 31/455	ABQ	7169-4C
	ABU	7169-4C
C07C 93/04		6956-4H
// C07D209/48		7132-4C
401/12		7431-4C

(別 紙)

(1) 特許請求の範囲を次のとおり補正する。

『(1) 次式で示されるジヒドロピリジン化合物
又はその薬学的に許容される酸付加塩：』



[Yは-(CH₂)₂-, -(CH₂)₃-,
-CH₂CH(CH₃)-又は-CH₂C(CH₃)₂-であ
り；

Rはアリール又はヘテロアリールであり；

R¹ 及び R² は各々相互依存なくC₁~4アルキ
ル又は2-メトキシエチルであり；

R³ はH、C₁~4アルキル、2-(C₁~4アル
コキシ)エチル、シクロプロピルメチル、ベンジ
ル又は-(CH₂)_mCOR⁴(mは1、2又は3であ
る)であり；

R⁴ はヒドロキシ、C₁~4アルコキシ又は

-NR⁵R⁶(R⁵及びR⁶は各々相互依存なくH又
はC₁~4アルキルである)である]。

(2) (a) 該アリール基が、ニトロ、ハロゲン、
C₁~4アルキル、C₁~4アルコキシ、ヒドロキシ、
トリフルオロメチル及びシアノから選択される1
又は2個の置換基で置換されていてもよいフェニ
ル基であるか、又は1-もしくは2-ナフチル基
であり、

(b) 該ヘテロアリール基がベンゾフラニル；
ベンゾチエニル；メチルもしくはシアノで一置換
されていてもよいピリジル；キノリル；ベンゾキ
サゾリル；ベンゾチアゾリル；フリル；ピリミジ
ニル；チアゾリル；2,1,3-ベンゾキサジアゾー
ル-4-イル；2,1,3-ベンゾチアジアゾール-
4-イル；又はハロゲンもしくはC₁~4アルキル
で一置換されていてもよいチエニルである、特許
請求の範囲第1項記載の化合物。

(3) Rがフェニル、2-クロロフェニル、2-
フルオロフェニル、2-メトキシフェニル、3-
クロロフェニル、2-クロロ-3-ヒドロキシフ

エニル、2-クロロ-6-フルオロフェニル又は2,3-ジクロロフェニルである、特許請求の範囲第1又は2項記載の化合物。

(4) Yが $-(CH_2)_2-$ 又は $-CH_2CH(CH_3)-$ である、特許請求の範囲第1～3項のいずれかの項に記載の化合物。

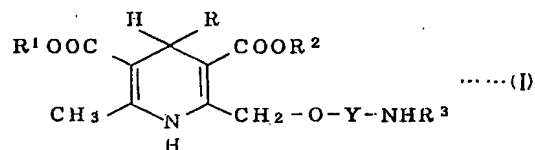
(5) R^3 がH、 CH_3 、ベンジル、2-メトキシエチル、 $-CH_2COOCH_3$ 、 $-CH_2COOC_2H_5$ 、 $-CH_2CONH_2$ 、 $-CH_2CONHCH_3$ 又は $-CH_2COOH$ である、特許請求の範囲第1～4項のいずれかの項に記載の化合物。

(6) R^3 がH又は CH_3 である、特許請求の範囲第5項記載の化合物。

(7) Rが2-クロロフェニル、 R^1 が CH_3 、 R^2 が C_2H_5 、Yが $-(CH_2)_2-$ 、 R^3 がH又は CH_3 である、特許請求の範囲第1項記載の化合物。

(8) マレイン酸付加塩の形をしている、特許請求の範囲第1～7項のいずれかの項に記載の化合物。

(9) 次式で示されるジヒドロピリジン化合物及び/又はその薬学的に許容される酸付加塩からなる抗阻血、抗高圧剤：



[Yは $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-CH_2CH(CH_3)-$ 又は $-CH_2C(CH_3)_2-$ であり；

Rはアリール又はヘテロアリールであり；

R^1 及び R^2 は各々相互依存なく C_{1-4} アルキル又は2-メトキシエチルであり；

R^3 はH、 C_{1-4} アルキル、2- $(C_{1-4}$ アルコキシ)エチル、シクロプロピルメチル、ベンジル又は $-(CH_2)_mCOR^4$ (m は1、2又は3である)であり；

R^4 はヒドロキシ、 C_{1-4} アルコキシ又は $-NR^5R^6$ (R^5 及び R^6 は各々相互依存なくH又は C_{1-4} アルキルである)である]。』

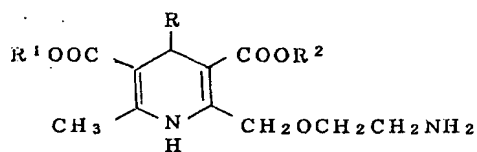
(2) 明細書第7頁下から2行の「ベンチアゾリル」を「ベンゾチアゾリル」と補正する。

(3) 同第41頁第8行の「実施例43」を「実施例23」と補正する。

(4) 同第48頁第2行と第3行の間に下記内容を挿入する。

『実施例26-31

次の化合物も実施例22の方法Aと同様にして相当するフタルイミド誘導体から製造したが、その際エタノール性メチルアミンの代りに水性メチルアミン(40%)を使用した。



実施例	R	R ¹	R ²	m. p. (°C)	分 析 値		
					(カッコ内は理論値)		
					C	H	N
2 6	2,3-ジクロロフェニル	C ₂ H ₅	CH ₃	131-2°	53.9 (54.2)	5.5 5.5	6.4 6.3
2 7	2,3-ジクロロフェニル*	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	127-9°	52.8 (52.7)	5.5 5.6	5.1 5.3
2 8	2-クロロ-3-トリフルオロメチルフェニル	CH ₃	C ₂ H ₅	122°	53.25 (52.9)	4.9 5.1	5.75 5.9
2 9	2,3-ジクロロフェニル†	(CH ₃) ₂ CH	C ₂ H ₅	105-9°	51.8 (51.8)	5.8 6.0	5.2 5.1
3 0	2,3-ジクロロフェニル	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ -	C ₂ H ₅	88-90°	54.5 (54.2)	5.8 5.8	6.0 5.1
3 1	2-クロロ-ピリド-3-イル	CH ₃	C ₂ H ₅	129-131°	55.6 (55.7)	5.9 5.9	10.6 10.25

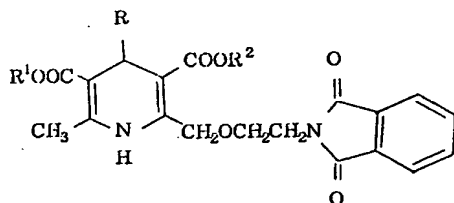
* : 半フマル酸塩・半水和物として単離

† : 半フマル酸塩・1¹/₂ 水和物として単離

(5) 明細書第63頁下から3行と2行の間に下記内容を挿入する。

『製造例11-16』

次のフタルイミド中間体も製造例8(B)と同様にして相当する出発物質から製造した。



製造例	R	R ¹	R ²	m.p. (°C)	分析 % (カッコ内は理論値)		
					C	H	N
1 1	2,3-ジクロロフェニル	C ₂ H ₅	CH ₃	165°	58.5 (58.65)	4.7 4.6	5.0 4.9)
1 2	2,3-ジクロロフェニル	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	149-150°	59.45 (59.3)	4.9 4.8	4.8 4.8)
1 3	2-クロロ-3-トリフルオロメチルフェニル	CH ₃	C ₂ H ₅	179°	57.2 (57.4)	4.45 4.3	4.8 4.6)
1 4	2,3-ジクロロフェニル	(CH ₃) ₂ CH	C ₂ H ₅	174-180°	—		
1 5	2,3-ジクロロフェニル	CH ₃ OCH ₂ CH ₂	C ₂ H ₅	106-9°	56.7 (56.7)	4.8 5.1	4.5 4.4)
1 6	2-クロロピリド-3-イル	CH ₃	C ₂ H ₅	123-5°	60.05 (60.1)	4.9 4.85	7.6 7.8)

次に出発アルデヒドのあるものの製造例を示す。

製造例 17

2-クロロ-3-トリフルオロメチルベンズアルデヒド

2-クロロ-1-トリフルオロメチルベンゼン (54.15 g) を乾燥テトラヒドロフラン 500 ml 中に溶解し、-68° に冷却しつつ乾燥窒素流中で攪拌した。全反応は蒸留水の添加まで乾燥窒素下にて行つた。この中に *n*-ブチルリチウム (ヘキサン中の 1.6 M 溶液 180 ml) を温度を -60° より低く保ちつつ滴加した。-68° にてさらに 2 時間攪拌した後、温度を -60° より低く保ちつつ乾燥テトラヒドロフラン (100 ml) 中のジメチルホルムアミド (22 ml) の溶液を滴加した。反応混合物を 17 時間かけて徐々に室温に加熱し、次いで蒸留水 (200 ml) を添加した。有機層を分別除去し、水性液をエーテル (100 ml) で抽出した。合せたエーテル抽出液と有機層とを飽和ブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濾過および蒸発させて粗精製の標題化合物である

オレンジ色油状物 6.15 g を得た。

次いでこの油状物を水性重亜硫酸ナトリウム溶液 (蒸留水 600 ml 中 65 g) 中に添加し、60° で 0.5 時間加熱した。この溶液を塩化メチレン 100 ml ずつで 3 回抽出し、水層を濃硫酸で pH 1 に酸性化した後、さらに 0.5 時間 100° で加熱した。得られた水溶液を塩化メチレン 200 ml ずつで 3 回抽出し、合せた有機抽出液を MgSO₄ で乾燥し、濾過および蒸発して無色固形物 4.2 g を得、これをヘキサンから結晶化して標題化合物を得た (融点 43-44°)。

分析 %:

測定値: C, 45.9; H, 2.0

計算値: (C₈H₄F₃ClO)

C, 46.1; H, 2.0

製造例 18

2,3-ジクロロベンズアルデヒド

上記製造例 17 において、1,2-ジクロロベンゼンから出発して同様に行ない、標題化合物 (融点 62°) の優れた製法であることを確認した。

昭 59 5. 10 発行

分析多：

測定値：C、47.62；H、2.38

計算値：(C₇H₄Cl₂O)

C、48.04；H、2.30 J